



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3673080 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/11 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
C12Q 1/6883 (2018.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.12.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.10.18
(86)	European Application Nr.	18848036.2
(86)	European Filing Date	2018.08.24
(87)	The European Application's Publication Date	2020.07.01
(30)	Priority	2017.08.25, US, 201762550462 P 2017.10.23, US, 201762575901 P 2018.05.04, US, 201862667356 P 2018.05.15, US, 201862671745 P
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Stoke Therapeutics, Inc., 45 Wiggins Avenue, Bedford, MA 01730, USA
(72)	Inventor	AZNAREZ, Isabel, 196 Chestnut Avenue Unit B, Boston Massachusetts 02130, USA HAN, Zhou, 110 North Avenue, Natick Massachusetts 01760, USA
(74)	Agent or Attorney	Cosmovici Intellectual Property, Rue du Commerce 4, 1204 GENÈVE, Sveits

(54) Title **ANTISENSE OLIGOMERS FOR TREATMENT OF CONDITIONS AND DISEASES**

(56) References
Cited:

WO-A1-2017/106377
WO-A1-2015/035091
PARIHAR RASHMI ET AL: "The SCN1A gene variants and epileptic encephalopathies",
JOURNAL OF HUMAN GENETICS, vol. 58, no. 9, 25 July 2013 (2013-07-25), pages 573-580,
XP055791627, GB; JP ISSN: 1434-5161, DOI: 10.1038/jhg.2013.77
CARVILL GEMMA L ET AL: "Aberrant Inclusion of a Poison Exon Causes Dravet Syndrome and
RelatedSCN1A-Associated Genetic Epilepsies", THE AMERICAN JOURNAL OF HUMAN
GENETICS, vol. 103, no. 6, 6 December 2018 (2018-12-06), pages 1022-1029, XP085555890,
ISSN: 0002-9297, DOI: 10.1016/J.AJHG.2018.10.023
VERRET et al.: "Inhibitory Interneuron Deficit Links Altered Network Activity and Cognitive
Dysfunction in Alzheimer Model", Cell, vol. 149, no. 3, 27 April 2012 (2012-04-27), pages 708-
721, XP028420462, DOI: doi:10.1016/j.cell.2012.02.046
TOMOKI T NOMAKUCHI ET AL: "Antisense oligonucleotide-directed inhibition of nonsense-
mediated mRNA decay", NATURE BIOTECHNOLOGY, vol. 34, no. 2, 14 December 2015 (2015-
12-14), pages 164-166, XP055349991, us ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/nbt.3427
SNEZANA MALJEVIC ET AL: "Models for discovery of targeted therapy in genetic epileptic
encephalopathies", JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY, vol. 143, no. 1, 25 July 2017 (2017-07-

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

5 **Patentkrav****1.** En farmasøytisk sammensetning for bruk som et medikament omfattende:

en antisense-oligomer, og

en farmasøytisk akseptabel eksipient;

hvor i antisense-oligomeren binder seg til en målrettet del av et pre-mRNA som inneholder et ikke-sense-mediert RNA-nedbrytningsinduserende ekson (NMD-ekson) og som koder Nav1.1-protein, hvorved antisense-oligomeren fremmer ekskludering av NMD-eksonet fra pre-mRNA som inneholder NMD-eksonet og koder for Nav1.1, og øker dermed nivået av bearbeidet mRNA som koder for Nav1.1-proteinet, og øker ekspresjonen av Nav1.1-proteinet i en celle som har pre-mRNA, når cellen er behandlet med antisense-oligomeren, sammenlignet med en tilsvarende kontrollcelle som ikke er behandlet med antisense-oligomeren, hvor i NMD-eksonet er lokalisert i et område fra GRCh37/hg19: chr2:166,863,740 til GRCh37/hg19: chr2:166,863,803.

2. En farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge krav 1 ved behandling av en sykdom eller tilstand hos et individ med behov for det, hvor i sykdommen eller tilstanden er assosiert med en mangelfull mengde eller aktivitet av Nav1.1-proteinet kodet av SCN1A-genet i individet.**3.** En farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge krav 2, hvor i sykdommen eller tilstanden er assosiert med haploinsuffisiens av SCN1A-genet.**4.** En farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge krav 2 eller 3, hvor i sykdommen eller tilstanden er Dravet syndrom (DS); alvorlig myoklonisk epilepsi i spedbarnsalderen (SMEI)-borderland (SMEB; også kjent som borderline SMEI); feberkramper (FS); epilepsi, generalisert, med feberkramper pluss (GEFS+); kryptogen generalisert epilepsi; kryptogen fokal epilepsi; myoklonisk-astatisk epilepsi; Lennox-Gastaut syndrom; West syndrom; idiopatiske spasmer; plutselig uventet død ved epilepsi (SUDEP); autisme; ondartede migrerende partielle anfall av spedbarnsalderen; eller Alzheimers sykdom.**5.** En farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 2-4, hvor i sykdommen eller tilstanden er assosiert med en mutasjon av SCN1A-genet som koder for Nav1.1-proteinet.**6.** En farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1-5,

EP 3 673 080 B1

- 5 hvori den målrettede delen:
- (i) er innenfor en intronsekvens som flankerer NMD-eksonet;
 - (ii) i det minste delvis overlapper med NMD-eksonet; eller
 - (iii) er innenfor NMD-eksonet.
7. En farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1-6,
10 hvori den målrettede delen omfatter en sekvens med minst omtrent 95 %
sekvensidentitet til en region som omfatter minst 8 sammenhengende nukleinsyrer
av SEQ ID NOs: 10, 7, 8 eller 9.
8. En farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1-7,
hvor antisense-oligomeren omfatter en sekvens som er minst 80 %, minst 85 %,
15 minst 90 %, minst 95 % eller 100 % komplementær til den målrettede delen.
9. En farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1-8,
hvor antisense-oligomeren omfatter en sekvens som er minst omtrent 80 % identitet
med hvilken som helst av SEQ ID NOs: , 21-61, 64-67, 210-250, 253-256 og 304-
379.
- 20 10. En farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1-8,
hvor antisense-oligomeren er en sekvens valgt fra gruppen bestående av SEQ ID
NOs: 21-61, 64-67, 210-250, 253-256 og 304-379.
11. En farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1-10,
hvor antisense-oligomeren består av fra 12 til 50 nukleobaser, eller fra 12 til 20
25 nukleobaser.
12. En farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1-11,
hvor antisense-oligomeren omfatter en ryggradsmodifikasjon, en modifisert
sukkerdel eller en kombinasjon derav.
13. En farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1-12,
30 hvor hvert nukleotid av antisense-oligomeren omfatter en 2'-O-metoksyetylidel.
14. En farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1-13,
hvor den farmasøytiske sammensetningen er formulert for intratekal injeksjon eller
intracerebroventrikulær injeksjon.
15. En farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1-14,
35 hvor antisense-oligomeren er konjugert med en del som omfatter et abasisk

EP 3 673 080 B1

- 5 nukleotid, en polyeter, et polyamin, et polyamid, et peptid, et karbohydrat, et lipid, en polyhydrokarbonforbindelse, eller et antistoff, eventuelt et antistoff mot transferrinreseptor.
16. En farmasøytisk sammensetning som omfatter en viral vektor som koder for en antisense-oligomer, hvori antisense-oligomeren binder seg til en målrettet del av et
10 pre-mRNA som inneholder et ikke-sense-mediert RNA-forfall-induserende ekson (NMD-ekson) og som koder Nav1.1-protein, hvorved antisense-oligomeren fremmer ekskludering av NMD-eksonet fra pre-mRNA som inneholder NMD-eksonet og koder Nav1.1, og øker derved et nivå av bearbeidet mRNA som koder Nav1.1-proteinet, og øker ekspresjonen av Nav1.1-proteinet. i en celle som har pre-mRNA,
15 når den virale vektoren er introdusert i cellen, sammenlignet med en tilsvarende kontrollcelle som ikke er behandlet med den virale vektoren, hvori NMD-eksonet er lokalisert i et område fra GRCh37/hg19: chr2:166.863.740 til GRCh37/hg19: chr2:166.863.803.
17. En farmasøytisk sammensetning ifølge krav 16, hvori antisense-oligomeren omfatter
20 en sekvens valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NOs: 21-61, 64-67, 210-250, 253-256 og 304-379.
18. En farmasøytisk sammensetning ifølge krav 16 eller 17 for anvendelse som et medikament.
19. En antisense-oligomer som har en sekvens valgt fra gruppen bestående av SEQ ID
25 NOs: 32-35, 39, 40, 42-45, 49-51, 54-59, 66, 221-224, 228, 229, 231-234, 238-240, 243-248, 255, 304-308, 312-316, 318-324, 326-335, 337-346, 350-354, 356-362, 364-373 and 375-379.
20. Antisense-oligomeren ifølge krav 19, hvori antisense-oligomeren er SEQ ID NO: 42 eller 231.
- 30 21. Antisense-oligomeren ifølge krav 19, hvori antisense-oligomeren er SEQ ID NO: 54 eller 243.
22. Antisense-oligomeren ifølge krav 19, hvori antisense-oligomeren er SEQ ID NO: 306 eller 344.
23. Antisense-oligomeren ifølge krav 19, hvori antisense-oligomeren er SEQ ID NO: 307
35 eller 345.

EP 3 673 080 B1

- 5 **24.** Antisense-oligomeren ifølge krav 19, hvori antisense-oligomeren er SEQ ID NO: 308 eller 346.
- 25.** Antisense-oligomeren ifølge krav 19, hvori antisense-oligomeren er SEQ ID NO: 330 eller 368.
- 10 **26.** Antisense-oligomeren ifølge hvilket som helst av kravene 19-25, hvori antisense-oligomeren omfatter en ryggradsmodifikasjon, en modifisert sukkerdel eller en kombinasjon derav.
- 27.** Antisense-oligomeren ifølge hvilket som helst av kravene 19-26, hvori antisense-oligomeren omfatter en fosfortioatbinding.
- 15 **28.** Antisense-oligomeren ifølge hvilket som helst av kravene 19-26, hvori antisense-oligomeren omfatter en fosforodiamidatbinding.
- 29.** Antisense-oligomeren ifølge hvilket som helst av kravene 19-28, hvori antisense-oligomeren omfatter minst én modifisert sukkerdel.
- 30.** Antisense-oligomeren ifølge hvilket som helst av kravene 19-29, hvori antisense-oligomeren omfatter en 2'-O-metyldel, en 2'-fluorenhet eller en 2'-O-metoksyetyldel.
- 20 **31.** Antisense-oligomeren ifølge hvilket som helst av kravene 19-30, hvori minst ett nukleotid av antisense-oligomeren omfatter en 2'-O-metoksyetyldel.
- 32.** Antisense-oligomeren ifølge hvilket som helst av kravene 19-31, hvori hvert nukleotid i antisense-oligomeren omfatter en 2'-O-metoksyetyldel.
- 25 **33.** Antisense-oligomeren ifølge hvilket som helst av kravene 19-32, hvori antisense-oligomeren er konjugert med en del som omfatter et abasisk nukleotid, en polyeter, et polyamin, et polyamid, et peptid, et karbohydrat, et lipid, en polyhydrokarbonforbindelse, eller et antistoff, eventuelt et antistoff mot transferrinreseptor.